

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.12.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210531.1452.006.html\(2021-05-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210531.1452.006.html(2021-05-31))

两种阴道制剂治疗妊娠期合并外阴阴道假丝酵母菌病的临床疗效及成本-效果分析*

王琳¹,唐秦²,陈丹¹,首平平¹,袁瑕¹,王月静¹

(四川绵阳四〇四医院:1.药学部;2.妇产科 621000)

[摘要] **目的** 探讨克霉唑阴道片和硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊治疗妊娠期合并外阴阴道假丝酵母菌病的临床疗效及成本-效果分析。**方法** 选择 2018 年 2 月至 2019 年 12 月在该院定期产检并待产的妊娠期合并外阴阴道假丝酵母菌病患者 126 例为研究对象,分为对照组和试验组。试验组患者给予克霉唑阴道片治疗,对照组患者给予硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊治疗。观察两组临床疗效、不良反应、妊娠结局情况,并进行成本-效果分析。**结果** 试验组患者总有效率 84.85% 高于对照组的 68.33%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者均无严重不良反应,以外阴灼热、阴道干涩为主,比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组胎膜早破、产后阴道分泌物假丝酵母菌阳性、早产、新生儿 Apgar 评分异常及新生儿感染数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。试验组和对照组的总成本分别为 88.60 元、107.08 元,成本-效果比分别为 1.04、1.57,增量成本-效果比为 1.12; 敏感度分析结果与成本-效果分析结果一致。**结论** 克霉唑阴道片和硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊均能改善妊娠期合并外阴阴道假丝酵母菌病临床症状、恢复检验学指标,克霉唑阴道片治疗的疗效更好,更具经济性。

[关键词] 克霉唑阴道片;硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊;妊娠期;外阴阴道假丝酵母菌病;成本-效果分析

[中图分类号] R984

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)12-2050-04

Clinical effects and cost-effectiveness analysis of two kinds of vaginal preparations in treating pregnancy complicating vulvovaginal candidiasis*

WANG Lin¹, TANG Qin², CHEN Dan¹, SHOU Pingping¹, YUAN Xia¹, WANG Yuejing¹

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Gynecology and Obstetrics,

Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of clotrimazole vaginal tablets and nifuratel-nysfungin vaginal soft capsules in the treatment of pregnancy complicating vulvovaginal candidiasis and their cost-effectiveness analysis. **Methods** A total of 126 pregnant women with complicating vulvovaginal candidiasis, who conducted the regular antenatal detection and waiting delivery, in this hospital from February to December 2019 were selected as the research subjects and divided into the trial group and control group. The trial group was given clotrimazole vaginal tablets; the control group was given nifuratel-nysfungin vaginal soft capsules. The clinical efficacy, adverse reactions and pregnancy outcomes were observed in the two groups and the cost-effectiveness analysis was conducted. **Results** The total effective rate of the trial group was 84.85%, which was higher than 68.33% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no serious adverse reactions in the two groups, the adverse reaction were mainly vulval hotting and vaginal dryness and the differences was not statistically significant ($P > 0.05$). Premature rupture of membranes, Candida albicans positive in vaginal secretion, premature delivery, abnormal neonatal Apgar score and neonatal infection number had no statistical differences between the two groups ($P > 0.05$). The total costs of the trial group and control group were 88.60 Yuan and 107.08 Yuan respectively, and the cost-effective ratios

* 基金项目:四川省基层卫生事业发展中心项目(SWFZ19-Y-40)。 作者简介:王琳(1987-),主管药师,硕士,主要从事妊娠期和哺乳期药物治疗学研究。

were 1.04 and 1.57 respectively, the incremental cost-effective ratio was 1.12. The sensitivity analysis results were consistent with the cost-effective analysis results. **Conclusion** Clotrimazole vaginal tablet and nifuratel-nysfungin vaginal soft capsules can improve the clinical symptoms, recover the inspection indexes of the patients with pregnancy complicating vulvovaginal candidiasis. Clotrimazole vaginal tablet shows better treatment effect and is more economical.

[Key words] clotrimazole vaginal tablet; nifuratel-nysfungin vaginal soft capsules; pregnancy; vulvovaginal candidiasis; cost-effectiveness analysis

外阴阴道假丝酵母菌是引起阴道炎症相关疾病的首位病原菌,占微生物所致阴道炎的 $1/4 \sim 1/3$ ^[1]。外阴阴道假丝酵母菌为机会致病菌,10%~20%的非妊娠期妇女及 30%妊娠期妇女阴道中寄生有此菌,但菌量极少,呈酵母相,并不引起症状^[2]。只有在全身及阴道局部细胞免疫能力下降时才会出现疾病症状,其风险因素包括糖尿病^[3]、使用广谱抗生素^[4]、免疫抑制^[5]、大剂量雌激素的使用^[6]及妊娠状态^[7]。

妊娠期合并外阴阴道假丝酵母菌病的临床症状可表现为外阴瘙痒、灼痛、尿路刺激并伴有排尿困难,该病复发率高,严重影响妊娠期女性生活质量。有报道显示,克霉唑阴道片与硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊可在妊娠期使用^[8-9]。本文探讨二者治疗妊娠期合并外阴阴道假丝酵母菌病的临床效果、不良反应、妊娠结局及成本-效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 2 月至 2019 年 12 月在本院定期产检并待产的妊娠期合并外阴阴道假丝酵母菌病患者 126 例为研究对象,分为对照组和试验组。诊断标准^[2]:(1)临床主要表现为外阴瘙痒、灼痛、性交痛及尿痛,部分患者阴道分泌物增多,分泌物特征为白色稠厚呈凝乳或豆腐渣样;(2)妇科检查可见外阴红斑、水肿,常伴有抓痕,严重者可见皮肤皲裂、表皮脱落,阴道黏膜红肿、小阴唇内侧及阴道黏膜附有白色块状物,擦除后露出红肿黏膜面,急性期还可见糜烂及浅表溃疡;(3)阴道分泌物查得芽生孢子或假菌丝。纳入标准:(1)单胎妊娠;(2)产检示胎儿无缺陷及先天性疾病;(3)诊断为妊娠期合并外阴阴道假丝酵母菌病;(4)患者采用克霉唑阴道片或硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊治疗。排除标准:(1)多胎妊娠;(2)妊娠期合并其他相关疾病。试验组 66 例,年龄 21~42 岁,平均(28.04±4.60)岁;对照组 60 例,年龄 19~37 岁,平均(27.85±3.95)岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

试验组给予克霉唑阴道片[华润双鹤利民药业

(济南)有限公司,批准文号:国药准字 H20043264,规格:每片 0.5 g]治疗,阴道给药,1 次 1 片,每 3 日 1 次,使用 2 次。对照组给予硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊(国药集团川抗制药有限公司,批准文号:国药准字 H20080313,规格:每粒阴道软胶囊含硝呋太尔 500 mg、制霉菌素 20 万单位)治疗,阴道给药,1 次 1 粒,每日 1 次,连续使用 6 d。

1.3 观察指标

(1)主要结局指标:观察阴道分泌物检查指标及患者临床症状、体征的变化,分为治愈、有效、无效。治愈:临床症状、体征消失,阴道分泌物真菌镜检阴性;有效:临床症状、体征减轻,阴道分泌物真菌镜检阴性;无效:临床症状、体征无好转,阴道分泌物真菌镜检阳性。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(2)次要结局指标:观察患者在治疗中出现的不良反应,包括外阴灼热、阴道干涩、阴道瘙痒加重及恶心呕吐等症状;妊娠结局包括分娩情况、产后阴道分泌物情况、胎膜早破、早产、新生儿 Apgar 评分、新生儿感染等情况。(3)成本-效果分析:本研究患者均为门诊常规产检患者,两种药物均为阴道局部使用制剂,不产生住院及其他费用。患者治疗成本(C)=检查费+药费,检查费为阴道分泌物常规,药费=单位药费 \times 剂量 \times 每日次数 \times 用药时间。成本-效果比(C/E)越低,说明该方案达到治疗效果的成本越少,经济性越高。相同的治疗方案在不同区域、不同单位存在成本的不同,潜在的偏倚风险及成本的变化会对结果产生影响,因此可通过敏感度分析来对不确定因素进行分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS25.00 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

试验组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组不良反应发生情况比较

两组均无严重不良反应发生,以外阴灼热、阴道干涩为主,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	治愈	有效	无效	总有效
试验组	66	32(48.48)	24(36.36)	10(15.15)	56(84.85)
对照组	60	19(31.67)	23(38.33)	18(30.00)	41(68.33)
χ^2			4.838		
P			0.028		

表 2 两组不良反应情况比较(n)

组别	n	阴道灼烧	阴道干涩	胃肠道症状	合计
试验组	66	0	2	1	3
对照组	60	2	2	0	4
χ^2					0.270
P					0.604

2.3 两组妊娠结局比较

2.3.1 产妇相关指标比较

两组胎膜早破、剖宫产、产后阴道分泌物假丝酵母菌阳性数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 产妇相关指标比较(n)

组别	n	胎膜早破	剖宫产	产后阴道分泌物假丝酵母菌阳性
试验组	66	12	42	4
对照组	60	10	38	6
χ^2		0.427	1.072	0.668
P		0.513	0.301	0.414

2.3.2 新生儿相关指标比较

两组早产儿、新生儿 Apgar 评分异常及新生儿感染数差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 新生儿相关指标比较(n)

组别	n	早产	新生儿 Apgar 评分异常	新生儿感染
试验组	66	2	3	6
对照组	60	2	6	4
χ^2		0.009	1.41	0.253
P		0.923	0.235	0.615

2.4 成本-效果分析

每位患者的检查费为 $39.2 \times 2 = 78.40$ 元,试验组的药品费用 $C_{\text{试}} = 5.1 \times 1 \times 1 \times 2 = 10.20$ 元,对照组的药品费用 $C_{\text{对}} = 4.78 \times 1 \times 1 \times 6 = 28.68$ 元。试验组的人均成本 = $78.4 + 10.2 = 88.60$ 元,对照组的人均

成本 = $78.4 + 28.68 = 107.08$ 元。试验组较对照组有更高的经济性,见表 5。本研究将成本价格向下调整 10% 进行敏感度分析,分析结果与成本-效果分析结果一致,说明该治疗方案不受成本变化影响,见表 6。

表 5 两种方案的成本-效果分析情况

组别	n	成本(元)	效果(%)	C/E	$\Delta C/\Delta E$
试验组	66	88.60	84.84	1.04	1.12
对照组	60	107.08	68.33	1.57	

表 6 两种方案的敏感度分析

组别	n	C'(元)	E'(%)	C'/E'	$\Delta C'/\Delta E'$
试验组	66	79.74	84.84	0.94	1.01
对照组	60	96.37	68.33	1.41	

3 讨论

妊娠期是外阴阴道假丝酵母菌病发生的高危因素之一,妊娠期合并有症状的外阴阴道假丝酵母菌感染会严重影响妊娠期女性生活质量,感染时间可延长并伴有更严重的症状,而症状的缓解也需要更长的疗程。在妊娠期药物治疗的选择中,我国外阴阴道念珠菌诊治规范^[10]、美国疾控和预防中心(CDC)阴道感染诊断和治疗规范^[11]、加拿大妇产科医生协会(SOGC)外阴念珠菌病阴道筛查和管理中^[12]对妊娠期伴外阴阴道假丝酵母菌均建议以局部使用药物为主,局部治疗是口服治疗的有效替代。加拿大一项大型巢氏病例对照研究显示^[13],妊娠期妇女接受口服氟康唑的任何暴露都可能增加自然流产的风险,在孕早期超过 150 mg 的剂量可能会增加心脏中隔闭合异常的风险。因此本研究药物选择以阴道局部用药为主。

克霉唑通过抑制真菌细胞膜麦角固醇的合成产生抗真菌的作用,在体内和体外都具有广谱的抗真菌活性。在进行阴道给药后仅有少量的克霉唑会被全身吸收,而被吸收的克霉唑迅速地在肝脏代谢成无药理学活性的代谢产物,阴道内给予克霉唑后具有较好的药物疗效及较少的不良反应。董晗等^[14]的研究显示,局部使用克霉唑在治疗效果上与其他两种口服药物差异较小,且不良反应发生率较低,价格低廉,更为安全,能明显提升患者的生命质量。硝咪太尔为硝基咪唑类衍生物,具有广谱抗微生物作用,对滴虫、细菌、念珠菌等均具有活性,制霉菌素为多烯类抗真菌药,对假丝酵母菌属具有较强活性。硝咪太尔制霉菌素在体外显示具有抗真菌、抗滴虫、抗细菌的广谱活性,且两种成分之间无负性相互作用,在动物实验中毒性反应轻微,不良反应较少。吴少芳^[15]在妊娠期合并假

丝酵母菌性阴道炎患者中观察硝呋太尔制霉素阴道软胶囊与制霉素栓的治疗效果和安全性,发现硝呋太尔制霉素阴道软胶囊治疗孕妇假丝酵母菌性阴道炎的临床疗效较好,具有较高的安全性,临床价值较高。

本研究结果显示,试验组的有效率 84.85% 明显高于对照组 68.33%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 说明克霉唑阴道片对外阴阴道假丝酵母菌有更好的治疗效果。在不良反应中, 两组均以局部不适为主, 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组胎膜早破、产后阴道分泌物假丝酵母菌阳性、早产儿、新生儿 Apgar 评分异常及新生儿感染例数比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在成本-效果分析中显示, 克霉唑阴道片的成本低于硝呋太尔制霉素阴道软胶囊, 如果想增加一个单位效果, 硝呋太尔制霉素阴道软胶囊要比克霉唑阴道片多花 1.12 元, 在妊娠期推荐药物治疗时, 应将药物的安全性、有效性、经济性均考虑在内, 特别是在妊娠期易复发的疾病中。

综上所述, 克霉唑阴道片和硝呋太尔制霉素阴道软胶囊在改善妊娠期合并外阴阴道假丝酵母菌感染均有一定的临床疗效, 克霉唑阴道片在治疗上有更好的效果, 同时在经济上具有更好的选择性。

参考文献

- [1] 吴文湘, 廖秦平. 阴道炎的诊治进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2009, 25(12): 949-952.
- [2] 谢辛, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 248-250.
- [3] DONDERS G G. Lower genital tract infections in diabetic women [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2002, 4(6): 536-539.
- [4] WILTON L, KOLLAROVA M, HEELEY E. Relative risk of vaginal candidiasis after use of antibiotics compared with antidepressants in women: postmarketing surveillance data in England [J]. *Drug Saf*, 2003, 26(8): 589-592.
- [5] DUERR A, HEILIG C M, MEIKLE S F, et al. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women; risk factors and severity [J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 101(3): 548-556.
- [6] TARRY W, FISHER M, SHEN S. Candida albicans; the estrogen target for vaginal colonization [J]. *J Surg Res*, 2005, 129(2): 278-282.
- [7] HOLZER I, FARR A, KISS H, et al. The colonization with Candida species is more harmful in the second trimester of pregnancy [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 295(4): 891-895.
- [8] 董栋, 赵路, 雷伟. 硝呋太尔制霉素阴道软胶囊对霉菌性阴道炎孕妇的临床治疗疗效分析 [J]. 实用妇科内分泌杂志, 2019, 6(3): 22-25.
- [9] 何泉江. 克霉唑阴道片治疗妊娠期真菌性阴道炎的临床价值 [J]. 中国处方药, 2019, 17(1): 97-98.
- [10] 中华妇产科学分会感染性疾病协作组. 外阴阴道念珠菌病诊治规范 [J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(6): 430-431.
- [11] WORKOWSKI K A, BOLAN G A. Centers for disease control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2015, 64(3): 127-137.
- [12] VAN SCHALKWYK J, YUDIN M H. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2015, 37(3): 266-274.
- [13] BÉRARD A, SHEEHY O, ZHAO J P, et al. Associations between low-and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies [J]. *CMAJ*, 2019, 191(7): E179-187.
- [14] 董晗, 刘文, 金凤斌. 3 种给药方案治疗念珠菌性阴道炎的成本-效果分析 [J]. 中国药物经济学, 2018(7): 5-7.
- [15] 吴少芳. 硝呋太尔制霉素阴道软胶囊治疗孕妇念珠菌性阴道炎的临床疗效及安全性 [J]. 临床合理用药, 2019, 12(5A): 81-83.